

氏 名	桐 山 諭 和
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙 第 529 号
学位授与の日付	平成29年 3 月12日
学 位 論 文 題 名	胃発癌及び進展過程における病理組織学的変化と遺伝子損傷 マーカー $\gamma$ -H2AX発現の意義に関する研究
指 導 教 授	杉 岡 篤
論文審査委員	主査 教授 宇 山 一 朗 副査 教授 大 宮 直 木 教授 倉 橋 浩 樹

論文内容の要旨

【緒言】

胃癌の多くは*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染を背景に発生しており、慢性萎縮性胃炎と腸上皮化生の進行に伴い胃粘膜に蓄積したDNA損傷の不可逆的な変化から胃癌が発生すると考えられている。われわれは、化学発癌物質を投与したラット胃粘膜を用いてDNA二重鎖切断・修復の新たな指標であるSerine 139リン酸化ヒストンH2AX ( $\gamma$ -H2AX) を利用して、免疫組織学的手法によりDNA損傷細胞を同定できることを証明してきた。近年、 $\gamma$ -H2AXが種々の臓器の発癌及び進展メカニズムとして注目されており、本研究は、 $\gamma$ -H2AXのヒト胃発癌及び進展過程における意義を明らかにすることを目的として行った。

【対象と方法】

対象は2006年から2009年の間に当大学病院外科にて胃切除術を受け、予後の判明している初発進行胃癌137例とした。

免疫組織学的解析は、 $\gamma$ -H2AXをexpressed(陽性率10%以上)とsuppressed(陽性率10%未満)、p53をnormal(正常)とaberrant(異常)、Ki-67をhigh(50%以上陽性)とlow(50%未満陽性)、とし、検討項目は、腫瘍の形質、組織型、深達度(T分類)、リンパ節転移、Stage分類、術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy; NAC)の有無、及び予後とした。

【結果】

1.  $\gamma$ -H2AX発現パターンの頻度と臨床病理学的因子との相関

初発進行胃癌137例中46症例(33.6%)が $\gamma$ -H2AX expressed、91例(66.4%)がsuppressedで、suppressedの頻度が高かった。組織型別では低分化型で $\gamma$ -H2AX suppressedの頻度が有意に高かった。p53においてはp53 normalにおいて $\gamma$ -H2AX suppressedの頻度が有意に高く、Ki-67においてはKi-67 highにおいて $\gamma$ -H2AX suppressed の頻度が低い傾向であった。

2.  $\gamma$ -H2AX発現パターンと臨床病理学的因子との予後の相関に関する単変量解析

$\gamma$ -H2AX発現パターン別の予後と比較すると $\gamma$ -H2AX suppressedで有意に予後不良であった。さらに、各臨床病理学的因子別の $\gamma$ -H2AX発現パターンと予後との相関を単変量で解析すると、分化型、T4、リンパ節転移陽性、Stage IIIなど、より進行した症例において $\gamma$ -H2AX suppressedの予後が有意に不良であった。また、p53 aberrant、Ki-67 high、NAC施行例でそれぞれ $\gamma$ -H2AX suppressedの予後が有意に不良であった。

3. 多変量解析による予後規定因子の解析

多変量解析の結果、進行胃癌の予後規定因子としては $\gamma$ -H2AX suppressed(相対危険度1.979, P<0.05)とp53 aberrant(相対危険度1.808, P<0.05)のみが有意な因子であった。

【考察】

本研究により、進行胃癌では $\gamma$ -H2AX suppressedは有意な予後不良因子であり、胃癌の進展及び予後と相関することが明らかとなった。したがって、進行胃癌において $\gamma$ -H2AXは癌抑制遺伝子であり、p53とは独立に作用する有意な予後規定因子と考えられた。NAC施行例では $\gamma$ -H2AX suppressedで有意に予後不良であり、NACに対する治療反応性の予測因子となる可能性も示唆された。今後は、 $\gamma$ -H2AX発現を前向きに検討することにより、胃発癌から進行胃癌にいたる $\gamma$ -H2AXの意義を検証し、 $\gamma$ -H2AXのSNP(single nucleotide polymorphism)など詳細な解析により胃発癌及び進展の分子メカニズムを解明する研究が必要であると考えられた。

【結語】

進行胃癌において $\gamma$ -H2AXは癌抑制遺伝子として作用しており、 $\gamma$ -H2AX suppressedは有意な予後不良因子であることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

胃癌の大部分は*Helicobacter pylori* による胃粘膜細胞のDNA損傷により発生する。本論文は、DNA二重鎖切断の新たな指標である $\gamma$ -H2AXの胃発癌及び進展における意義を明らかにすることを目的に、進行胃癌切除例を対象に $\gamma$ -H2AXと臨床病理学的因子との相関を検討したものである。

本研究の結果、 $\gamma$ -H2AX発現をsuppressed(陰性)とexpressed(陽性)に分けて検討すると、suppressedは低分化型で有意に多く、腫瘍深達度、Stage分類などの進行例で多い傾向であった。予後に関してsuppressedはexpressedよりも有意に予後不良で、さらにT4、リンパ節転移陽性、Stage IIIの高度進行例においてsuppressedの予後は有意に不良であった。術前化学療法(NAC)例やp53 aberrantの中でもsuppressedの予後は有意に不良であった。多変量解析ではsuppressedとp53 aberrantのみが有意な因子であった。

本研究により、胃癌では $\gamma$ -H2AXは癌抑制遺伝子で、癌の進展及び予後を規定していることがはじめて明らかにされた。さらに $\gamma$ -H2AXは既存の臨床病理学的因子を凌駕する予後規定因子で、NACの治療効果予測にも有用であった。

審査の結果、本研究は今後の胃癌診療の発展に大いに寄与するものであり、学位論文に値するものと評価された。